

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение (И. Г. Дуткевич, Е. А. Селиванов)	8
Глава 1. Физиология системы гемостаза (И. Г. Дуткевич)	12
1.1. Прокоагулянты	13
1.2. Физиологические антикоагулянты	17
1.2.1. Первичные физиологические антикоагулянты	17
1.2.2. Антикоагулянты, появляющиеся при свертывании крови и фибринолизе (вторичные физиологические антикоагулянты)	19
1.3. Антиагрегационные факторы	19
1.4. Факторы фибринолиза	20
1.5. Роль эндотелия в функционировании системы гемостаза	20
1.6. Механизмы гемостаза	22
1.6.1. Механизмы первичного (микроциркуляторного) гемостаза	22
1.6.2. Механизмы вторичного (макроциркуляторного) гемостаза	23
1.7. Механизмы обеспечения жидкого состояния крови	28
Глава 2. Классификации нарушений гемостаза (гемостазиопатий) (И. Г. Дуткевич)	32
Глава 3. Диагностика нарушений гемостаза (гемостазиопатий) (И. Г. Дуткевич, Е. Н. Сухомлина)	38
3.1. Клиническая диагностика	38
3.2. Лабораторная диагностика	45
3.3. Клиническая трактовка основных показателей гемостазиограммы	47
3.4. Экспресс-методики диагностики нарушений гемостаза	57
3.5. Алгоритм клинического анализа гемостазиограммы	58
Глава 4. Геморрагические диатезы	60
4.1. Геморрагические диатезы, связанные с нарушениями первичного гемостаза (Е. Н. Сухомлина)	60
4.1.1. Тромбоцитопении	61
4.1.1.1. Наследственные тромбоцитопении	63
4.1.1.2. Приобретенные тромбоцитопении	64
4.1.2. Тромбоцитопатии	72

4.1.2.1. Наследственные тромбоцитопатии	73
4.1.2.2. Приобретенные тромбоцитопатии	75
4.1.3. Вазопатии	78
4.2. Геморрагические диатезы, связанные с наследственными нарушениями вторичного гемостаза (наследственные коагулопатии) (И. Г. Дуткевич)	81
4.2.1. Гемофилия	82
4.2.2. Болезнь Виллебранда	91
4.2.3. Дефицит других прокоагулянтов	93
4.3. Геморрагические диатезы, связанные с приобретенными нарушениями вторичного гемостаза (приобретенные коагулопатии) (И. Г. Дуткевич)	95
4.3.1. Комплексный дефицит К-витаминзависимых прокоагулянтов	95
4.3.2. Геморрагический диатез при заболеваниях печени	98
4.3.3. Гемодилуционная коагулопатия	99
4.3.4. Гипергепаринемия	100
4.3.5. Местный фибринолиз	101
4.3.6. Первичный генерализованный фибринолиз	102
4.3.7. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)	103
4.3.8. Тромботические микроангиопатические гемолитические анемии	114
4.3.8.1. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)	115
4.3.8.2. Гемолитико-уремический синдром (ГУС)	116
Глава 5. Тактика экстренной диагностики и гемостатической терапии острых кровотечений, связанных с нарушениями гемостаза (И. Г. Дуткевич)	117
5.1. Алгоритм экстренной диагностики острых кровотечений, связанных с нарушениями гемостаза	119
5.2. Алгоритм действий врача при острых кровотечениях, связанных с нарушениями гемостаза	121
Глава 6. Тромбофилии (И. Г. Дуткевич)	125
6.1. Наследственные тромбофилии	125
6.2. Приобретенные тромбофилии	131
6.3. Антифосфолипидный синдром	133
ПРИЛОЖЕНИЯ	137
Приложение 1. Соотношение объема антикоагулянта (3,8% раствора трехзамещенного цитрата натрия) и венозной крови для выполнения коагулограммы	137
Приложение 2. Протокол ведения больных гемофилией (в сокращении)	138
Приложение 3. Препараты для заместительной гемостатической терапии	193
Приложение 4. Препараты антикоагулянтного действия	196
Приложение 5. Препараты фибринолитического действия	199
Приложение 6. Препараты антифибринолитического действия	200
Приложение 7. Препараты для повышения гемостатической функции тромбоцитов	202

<i>Приложение 8.</i> Препараты антиагрегационного действия	203
<i>Приложение 9.</i> Препараты для местного гемостаза	204
<i>Приложение 10.</i> Инструкция по медицинскому применению препарата НовоСэвен (эптаког-альфа).	205
<i>Приложение 11.</i> Инструкция по применению препарата Коагил VII (эптаког-альфа)	212
<i>Приложение 12.</i> Инструкция по применению препарата Зигрис	217
<i>Приложение 13.</i> Инструкция по применению препарата Цибор (бемипарин натрий)	221
<i>Приложение 14.</i> Инструкция по применению препарата Арикстра (фондапаринукс натрия).	223
<i>Приложение 15.</i> Инструкция по применению препарата Ривароксабан (Ксарелто).	232
<i>Приложение 16.</i> Инструкция по применению препарата Прадакса (дабигатрана этексилат)	236
<i>Приложение 17.</i> Инструкция по применению препарата Антитромбин III человеческий	244
<i>Приложение 18.</i> Инструкция по применению препарата Транексам (транексамовая кислота).	249
<i>Приложение 19.</i> Инструкция по применению препарата Брилинта.	252
<i>Приложение 20.</i> Инструкция по применению препарата Метализе	263
<i>Приложение 21.</i> Инструкция по применению препарата Фортелизин	269
<i>Приложение 22.</i> Инструкция по применению препарата Тахокомб.	273
<i>Приложение 23.</i> Инструкция по применению препарата Тиссукол Кит.	277
Тестовые задания	279
Ответы на тестовые задания	284
Ситуационные задачи	285
Ответы на ситуационные задачи	289
<i>Список литературы.</i>	292

Глава 3

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА (ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ)

Залогом успеха в лечении гемостазиопатий является устранение имеющихся у больного конкретных нарушений в системе гемостаза, поэтому клиницисту очень важно знать современные и доступные методы исследования системы гемостаза и диагностики ее патологии [10, 26–28, 33, 69].

Диагностика гемостазиопатий включает методики клинических и лабораторных (гемостазиологических, молекулярно-генетических) исследований.

Клиническими методами диагностируются тромбозы и тромбоэмболии артериальной и венозной систем, кожные, суставные и другие проявления повышенной кровоточивости, связанные с нарушениями в системе гемостаза.

Гемостазиологические исследования, которые позволяют выявить конкретные нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного механизмов гемостаза, включают комплекс биохимических, гематологических и аппаратных исследований гемостатического потенциала в целом и отдельных компонентов системы гемостаза. Молекулярно-генетическими исследованиями выявляются дефекты и мутации генов, являющиеся причиной нарушения синтеза или активности прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов и тромбоцитов.

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Геморрагические гемостазиопатии проявляются одним из 5 клинических типов кровоточивости (по З. С. Баркагану [8, 10]): микроциркуляторным, гематомным, смешанным, васкулитно-пурпурным, ангиоматозным.

Микроциркуляторный (синячковый, петехиально-пятнистый) тип — мелкоочечные кровоизлияния на коже и слизистых оболочках, могут быть различной величины и давности, не бывает гемартрозов. Часто наблюдаются десневые, носовые, маточные кровотечения, обильные и длительные менструации, появление кровоизлияний в местах трения кожи одеждой, мочалкой и губкой при мытье, от наложения манжеты тонометра и жгута. Возможны

кровотечения (не более одних суток) после удаления зуба, тонзиллэктомии. Этот тип кровоточивости свойствен нарушениям первичного гемостаза, незначительному дефициту плазменных прокоагулянтов.

Гематомный тип проявляется массивными, напряженными и болезненными гематомами в различных участках тела, возникающими даже при незначительной травме и спонтанно, особенно часты рецидивирующие гемартрозы. Они сопровождаются резко выраженным болевым синдромом. Возможны профузные носовые, желудочно-кишечные, легочные кровотечения, гематурия, поздние кровотечения при травмах и операциях. Этот тип кровоточивости наблюдается при значительных нарушениях коагуляционного механизма гемостаза (гемофилии, гипергепаринемии и др.).

Смешанный (синячково-гематомный) тип характеризуется сочетанием проявлений первого (с них обычно начинается) и второго типов кровоточивости, причем гематомы немногочисленны и болевой синдром при них не выражен, гемартрозы редки. Такой тип кровоточивости наблюдается при комбинированных расстройствах сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного механизмов гемостаза (болезни Виллебранда, значительном дефиците К-витаминзависимых факторов, ДВС-синдроме).

Васкулитно-пурпурный тип проявляется мелкоточечными геморрагиями на коже нижних конечностей, туловища, обычно симметричными, с воспалительным компонентом, после них остается бурая пигментация кожи. Возможны сливные кровоизлияния с появлением пузырьков и волдырей с геморрагическим содержимым, некрозом эпидермиса. Элементы геморрагической сыпи возвышаются над поверхностью кожи из-за воспалительной реакции и отека. Появлению сыпи могут предшествовать лихорадочное состояние, боли в суставах и животе. Данный тип кровоточивости характерен для иммунных и инфекционных васкулитов.

Ангиоматозный тип характеризуется локальными кровотечениями при повреждении точечных ангиом на коже и слизистых оболочках. Чаще всего они бывают на коже лица, губах, в полости рта. Этот вариант кровоточивости наблюдается при геморрагическом ангиоматозе (наследственной телеангиэктазии) — болезни Рандю—Вебера—Ослера.

При любых расстройствах гемостаза **кровотечение из поврежденных тканей носит патологический характер**, для которого характерны:

- 1) неэффективность стандартных мер гемостаза, в том числе хирургических (наложение лигатур или прошивание кровоточащих тканей, перевязка сосудов, электрокоагуляция);
- 2) диффузная кровоточивость тканей;
- 3) кровь, собирающаяся в ране или вытекающая из раны (родовых путей), не свертывается или медленно образуются мелкие рыхлые сгустки;
- 4) наличие геморрагий на коже вне раны, гематомы и кровоточивость мест инъекций.

Как показывает практика, нередко ошибки при распознавании геморрагических диатезов. Однако их может быть меньше, если придерживаться определенной схемы клинического обследования больного [67, 86] и иметь в виду, что у 70—80% пациентов с кровоточивостью они обусловлены нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза и почти у 50% из них — это тромбоцитопатии [91].

При этом при изучении **анамнеза заболевания и жизни пациента необходимо** получить ответы на следующие вопросы:

- 1) имеется ли у больного геморрагический диатез;
- 2) связан ли он с нарушениями первичного или вторичного гемостаза;
- 3) является ли геморрагический диатез наследственным или приобретенным.

Уже на основании решения этих вопросов по доступным клиническим данным можно достаточно обоснованно сделать заключение о возможном варианте геморрагического диатеза и определить дальнейшую тактику лабораторного обследования больного.

При изучении анамнеза нужно активно выяснять у больного:

- 1) локализацию и характер геморрагий на коже, появление их в местах плотного прилегания одежды, при мытье мочалкой или губкой;
- 2) были ли десневые (при чистке зубов), носовые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровоизлияния в суставы;
- 3) появлялись ли гематомы спонтанно или при незначительной травме;
- 4) какова была длительность кровотечения при случайной травме или различных операциях (удаление зубов и др.);
- 5) в каком возрасте впервые появились признаки повышенной кровоточивости;
- 6) отмечены ли подобные проявления повышенной кровоточивости у кровных родственников больного (особенно мужчин);
- 7) длительность и обильность менструаций;
- 8) появлялись ли признаки геморрагического диатеза или они усиливались при приеме лекарств, нарушающих гемостатические свойства тромбоцитов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина, бутадиона, бруфена, амидопирина, цитрамона, курантила, фенотиазина, клофибрата, эуфиллина, антибиотиков и др.) [38, 68].

Наиболее частой причиной нарушений функции тромбоцитов в клинической практике становится прием аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств. Аспирин способен необратимо связывать и инактивировать циклооксигеназу, которая является основным ферментом в биосинтезе простагландинов, и тем самым нарушать внутренний тромбоцитарный механизм стимул-реакция. После инактивации тромбоцитарной циклооксигеназы аспирином тромбоцит остается недееспособным, пока окончательно не покинет сосудистое русло. Каждые 5 дней происходит замена около $100-150 \times 10^9$ /л. Нормальный гемостаз осуществляется уже при

числе тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$, и именно 5 дней должно пройти после последнего приема аспирина, чтобы устранить вызванный дефект. Практически любой лекарственный препарат может стать причиной нарушений первичного гемостаза.

Функциональные изменения тромбоцитов могут наблюдаться после приема алкоголя, употребления в пищу маринованных (уксусом) и консервированных продуктов.

Необходимо также уточнить наличие у пациента какого-либо заболевания, которое может сопровождаться геморрагическим синдромом. Почти все заболевания системы крови могут приводить к нарушениям гемостаза. Следует помнить, что некоторые заболевания внутренних органов также сопровождаются повышенной кровоточивостью — это прежде всего заболевания печени (хронические и токсические гепатиты, рак и цирроз печени), гиперспленизм, системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, васкулиты), тиреотоксикоз, заболевания почек, злокачественные новообразования. Вирусные и бактериальные инфекции могут спровоцировать развитие иммунной тромбоцитопении (табл. 5)

Таблица 5

Связь нарушений гемостаза с различными клиническими ситуациями
(по П. А. Воробьеву [17])

Клиническая ситуация	Нарушения гемостаза
Период новорожденности	Дефицит витамин К-зависимых факторов. ДВС-синдром. Иммунные тромбоцитопении. Наследственные нарушения гемостаза. Передача от матери иммунных ингибиторов факторов свертывания крови
Бактериальные и вирусные инфекции, сепсис, перитонит, гнойные процессы	ДВС-синдром. Специфическая пурпура (геморрагические лихорадки). Геморрагический васкулит. Иммунная тромбоцитопения. Антифосфолипидный синдром
Все виды шока	ДВС-синдром
Обтурационная желтуха	Дефицит витамин К-зависимых факторов. ДВС-синдром. Сочетание ДВС-синдрома и дефицита витамин К-зависимых факторов
Тяжелые энтеропатии, в том числе на фоне антибиотикотерапии	Дефицит витамин К-зависимых факторов. Сочетание ДВС-синдрома (септического) с дефицитом витамин К-зависимых факторов

Глава 6

ТРОМБОФИЛИИ

Тромбофилии — наследственные или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению (ранее 45 лет) и рецидивированию тромбозов, облитерации кровеносных сосудов (тромбоблитерирующим заболеваниям), а также недостаточная эффективность стандартной антитромботической и антикоагулянтной терапии [8, 11].

Тромбофилические гемостазиопатии (тромбофилии) стали предметом серьезного клиничко-лабораторного изучения в последние десятилетия в связи с неэффективностью стандартной терапии и профилактики тромбозов и тромбоэмболий у части больных [8, 22, 34, 57, 67, 82].

Из известных основных форм тромбофилий (см. гл. 2) более часто встречаются тромбофилии, обусловленные дефицитом, гиперпродукцией или аномалиями плазменных прокоагулянтов, дефицитом или аномалиями периферических физиологических антикоагулянтов, метаболические, аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы. По своему генезу все варианты тромбофилий разделяют на наследственные и приобретенные [82].

6.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Наследственные тромбофилии чаще всего связаны с генетически обусловленными нарушениями синтеза (дефицитом или аномальной структурой молекулы) ряда факторов свертывания крови вследствие наследования мутации генов (табл. 15).

Однако генетические дефекты в системе гемостаза имеют более широкий спектр, чем это обычно считается [40]. В Российском НИИ гематологии и трансфузиологии (в лабораториях свертывания крови и биохимии) в настоящее время определяют около 30 генетических маркеров — факторов риска дисфункции плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, эндотелия сосудов, регуляции сосудистого тонуса и ангиогенеза, которые могут повышать риск развития тромбозов [40, 60].

Частота маркеров наследственных тромбофилий
(по D. Lane и соавт., 1996; В. М. Шмелевой, 2002; Н. Б. Салтыковой, 2003)

Маркеры (генетические дефекты)	Частота в популяции, %	Частота среди больных тромбозами, %
Фактор V Лейден (резистентность к активированному протеину С)	3,2–5,5	20–60
Мутация гена МТГФР С677Т (возможна гипергомоцистеинемия)	10–36,6	31,6–38,6
Мутация гена G20210A протромбина	0,66–2,2	3,9–7,9
Дефицит протеина С	0,02–0,04	До 10
Дефицит антитромбина III	0,02	5
Дефицит протеина S	Нет данных	6
Дефицит кофактора гепарина II	0,6	6
Дефицит плазминогена	0,4	–
Аномалия фибриногена	–	0,8

По данным Российского НИИ гематологии и трансфузиологии [60], среди 153 обследованных больных с венозными и артериальными тромбозами маркеры (аномальные гены) наследственных тромбофилий обнаружены у 65,3%, из них с венозными тромбозами — у 64% и с артериальными тромбозами — у 36%. Чаще всего в общей группе обследованных пациентов выявлялся Т-аллель гена МТГФР (фермента метилентетрагидрофолатредуктазы), который может вызывать гипергомоцистеинемию, — у 39,2% (при артериальных тромбозах — у 40,5%, при венозных — у 37,9%), у 22,8% — мутация гена ф. V Лейден (при артериальных тромбозах — у 6,7%, при венозных — 37,9%), — у 3,26% — мутация гена протромбина (при артериальных тромбозах — у 5%, при венозных — у 1,3%). По данным З. С. Баркагана [8], среди больных тромбофилией у 1–4% имеет место наследственный дефицит АТ III, у 4–6% пациентов с рецидивирующими тромбозами — наследственный дефицит протеина С или S.

Не редкими являются и сочетания аллельных генов (у 19% больных с выявленными маркерами наследственных тромбофилий [60]), кодирующих изменения в разных звеньях системы гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Такой аллельный полиморфизм генов влияет не только на величину риска тромбозов, но и на клинические проявления тромбоэмболизма, предопределяет его более тяжелое течение [40, 60].

Среди больных — носителей аномальных генов — частота гена МТГФР G6771 у пациентов с венозными тромбозами оказалась равной 46,8%, а с артериальными тромбозами — 83,3%, частота гена фактора V Лейден у больных с венозными тромбозами — 46,8%, а артериальными — 13,9%, гена протромбина G20210A при венозных тромбозах — 6,2%, при артериальных —

2,7% [60]. Риск тромбозов при наличии маркеров оказался достаточно большим: при гипергомоцистеинемии в 3–15,8 раза, фактора V Лейден — 1,13–4,95 раза, G20210A протромбина — 1,8–2,54 раза.

Среди наследственных тромбофилий чаще всего встречается гипергомоцистеинемия. При обследовании 200 людей в возрасте от 16 до 75 лет без каких-либо тромботических проявлений гипергомоцистеинемия отмечена лишь у 5% из них, а среди 1010 больных такого же возраста с артериальными тромбозами (тромбооблитерирующими заболеваниями) в анамнезе гипергомоцистеинемия выявлена у 56%, а с глубокими венозными тромбозами, посттромбофлебитической болезнью и ТЭЛА (1040 пациентов) — у 49% [41].

Патогенез разных форм наследственных тромбофилий имеет определенные отличия [67].

При **гипергомоцистеинемии** нарушается метаболизм гомоцистеина (промежуточного продукта обмена метионина), что приводит к избытку его в крови и моче. Этому способствует дефицит фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Избыток гомоцистеина (более 10 мкмоль/л) резко снижает атромбогенные свойства эндотелия сосудов, повышает адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов, уровень ф. VIII и фактора Виллебранда, что и способствует артериальным и венозным тромбозам, облитерирующему атеросклерозу сосудов нижних конечностей [90]. При уровне гомоцистеина в крови менее 5–7 мкмоль/л гипергомоцистеинемия не развивается, при уровне до 10,5 мкмоль/л — возможна скрытая гипергомоцистеинемия, при 10,6–13,5 мкмоль/л (пограничные значения) риск тромбообразования уже повышен в 1,3–2 раза, а при значении гипергомоцистеинемии более 13,5 мкмоль/л — в 3–5 раз [41].

При **наличии ф. V Лейден** нарушается инактивация этого измененного активного прокоагулянта комплексом протеинов C+S, что резко повышает коагуляционный потенциал крови, способствующий преимущественно венозным тромбозам.

При **мутации гена протромбина** отмечается гиперкоагуляции вследствие повышения уровня протромбина в крови, а также внутрисосудистая активация тромбоцитов [Салтыкова Н. Б., 2003], что предопределяет значительный тромбогенный риск с более частыми венозными тромбозами.

Наследственный **дефицит АТ III** при его уровне ниже 60% приводит к значительному снижению антикоагулянтной активности крови и высокой частоте артериальных и венозных тромбозов. Частота его среди пациентов с ранними рецидивирующими венозными тромбозами составляет около 1–4% [8].

Наследственный **дефицит протеинов C и S** снижает антикоагулянтный потенциал крови, что способствует венозным тромбозам. Различают два типа дефицита протеина C: тип I с одинаковым снижением как активности, так и уровня антигена этого белка в плазме (встречается наиболее часто), тип II — при нем преобладает нарушение его функции [8].

При **дефиците ф. XII** в возникновении тромбозов и инфарктов органов существенное значение придают депрессии фибринолиза, зависящего от этого прокоагулянта [8].

С частотой 0,5–1,5% в популяции встречается генетически обусловленное, нередко семейное, **высокое содержание ф. VIII**, что способствует повышению гемостатического потенциала крови и ранним венозным и артериальным тромбозам (ОИМ, ишемическим инсультам) [8].

Дисфибриногенемия связана с разнообразными молекулярными аномалиями фибриногена, при которых фибрин имеет сниженную чувствительность к действию пламина, что и способствует тромбообразованию [8].

Редкими формами являются наследственные тромбофилии, обусловленные **дефицитом пламиногена или с повышенным содержанием в плазме PAI-1** (ингибитора ТПА) [8], что снижает фибринолитическую активность крови и способствует гиперкоагуляции.

В детском и юношеском возрасте встречается тромбофилия при первичном (генетически обусловленном) **синдроме «липких» («вязких») тромбоцитов** [34]. Он обусловлен повышенной агрегационной способностью тромбоцитов вследствие большей доступности и недостаточной ингибиции основных рецепторов мембраны тромбоцитов (IIb—IIIa и др.) либо персистенцией в крови и недостаточной инактивацией больших мультимеров ф. Виллебранда.

Клинически наследственные тромбофилии проявляются местной симптоматикой, свойственной вообще всем венозным и артериальным тромбозам и тромбозам. Но характерными для тромбофилий будут возникновение тромбозов и тромбозов в возрасте моложе 40–45 лет, даже в детском и юношеском возрасте, их рецидивирование с облитерацией сосудов, неэффективность или недостаточная эффективность стандартной антикоагулянтной и антитромботической терапии. У женщин тромбофилии обычно проявляются в период беременности и после родов и являются частой причиной невынашивания беременности. В зависимости от вида тромбофилии преимущественно поражаются артериальные или венозные сосуды либо и те и другие (табл. 16).

Диагностика тромбофилий основана на учете их клинических особенностей, указанных выше. Для наследственных тромбофилий характерно наличие у кровных родственников больного аналогичных проявлений заболевания. При тромбофилиях, связанных с дефицитом или снижением активности прокоагулянтов и антикоагулянтов, при исследовании гемостазиограммы, указывающей на гиперкоагуляцию, эти нарушения будут выявлены соответствующими тестами. Маркерами гиперкоагуляции (тромбинемии), кроме стандартных тестов гемостазиограммы (АПТВ, ПИ, ПТ, МНО, ТВ, уровень фибриногена, паракоагуляционных тестов), являются появление в кровотоке фрагментов (F1 и F2), образующихся при превращении протромбина в тромбин, тромбин-антитромбиновых комплексов (ТАТ), фибринпептида А, D-димеров, бета-тромбомодулина, P4 (ф. 4 тромбоцитов) [27], ускорение и увеличение образования тромбина в тесте генерации тромбина (ТГТ) [59]. Эти методики пока выполняются не всеми КДЛ.

Таблица 16

**Преимущественные зоны тромбирования сосудов
при разных видах тромбофилии (по З. С. Баркагану, 1996, с сокращениями)**

Локализация тромбоза	Виды тромбофилии
Артерии	Гемореологические формы, тромбоцитемии, гипертромбоцитозы, повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, гиперфибриногенемия, повышение уровня ф. VII и VIII, сепсис, бактериальный эндокардит, диабет
Вены	Дегидратация, депрессия фибринолиза, паранеопластические тромбофилии, ожирение, ятрогенные, дефицит протеинов С и резистентность фактора V (Лейден)
Вены + артерии	Дегидратация, повышение вязкости плазмы, снижение деформируемости эритроцитов, повышение активности ф. Виллебранда, дефицит или аномалии первичных физиологических антикоагулянтов, дефицит или аномалии плазменных прокоагулянтов и факторов фибринолиза, АФС, иммунные тромбоваскулиты, гипергомоцистеинемия, гепариновая тромботическая тромбоцитопения
Формы, сопровождающиеся плацентарной недостаточностью, задержкой развития и внутриутробной гибелью плода	Тромбоцитемия и гипертромбоцитозы, повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, дефицит или аномалия протеина С, резистентность к протеину С, депрессия фибринолиза, АФС
Формы с некрозами кожи, веноангренезацией, плохочастотной пурпурой	Идиопатическая полицитемия, при лейкозах, гиперлипидемии, диабет, дефицит или аномалия протеина С, резистентность к протеину С, АФС, диабетическая ангиопатия

Более доступным маркером тромбофилии является методика **морфологической оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов**, разработанная А. С. Шитиковой [15]. По этой методике осуществляется немедленная фиксация взятой из вены крови глутаровым альдегидом с последующим исследованием морфологии тромбоцитов под фазовоконтрастным микроскопом. В процессе внутрисосудистой активации тромбоцитов при тромбофилии они последовательно меняют свою форму от интактной дискоидной клетки к дискоэхиноциту (на поверхности тромбоцита появляются отростки), сфероциту и сфероэхиноциту [15].

Для выявления гипергомоцистеинемии определяют уровень гомоцистеина в плазме крови. О заболевании свидетельствует повышение его уровня более 10 мкмоль /л. При уровне гомоцистеина 5–10,5 мкмоль/л необходимо исключить скрытую гипергомоцистеинемия пробой с метиониновой нагрузкой (0,1 мг/кг массы тела) с расчетом постнагрузочного уровня гомоцистеина, предложенной В. М. Шмелевой [94].

В настоящее время для диагностики варианта наследственной тромбофилии следует проводить молекулярно-генетические исследования с приме-